



(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 237/04, 401/12, A61K 31/50, A61P 37/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/59890 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. Oktober 2000 (12.10.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/02275 (22) Internationales Anmeldedatum: 15. März 2000 (15.03.00)		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(30) Prioritätsdaten: 199 15 365.5 6. April 1999 (06.04.99) DE		(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ROCHUS, Jonas [DE/DE]; Stormstrasse 7, D-64291 Darmstadt (DE). WOLF, Michael [DE/DE]; Nussbaumallee 59, D-64297 Darmstadt (DE). BEIER, Norbert [DE/DE]; Maximilian-Kolbe-Strasse 11, D-64354 Reinheim (DE). KLUXEN, Franz-Werner [DE/DE]; Bessunger Strasse 3, D-64285 Darmstadt (DE). FITTSCHEN, Claus [DE/DE]; Schafhofgasse 24B, D-64407 Fränkisch-Crumbach (DE).		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).			
<p>(54) Title: TETRAHYDROPYRIDAZINE DERIVATIVES</p> <p>(54) Bezeichnung: TETRAHYDROPYRIDAZIN-DERIVATE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to tetrahydropyridazine derivatives selected from the following group: 1-(4-ureido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazine, 1-(4-nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazine, 1-(4-trifluoracetamido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazine, 1-(4-ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazine, 1-(4-isopropoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazine, 1-(4-propoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazine, 1-(4-nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, 1-(4-ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazine and 1-(4-acetamido-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazine and their salts and solvates. Said tetrahydropyridazine derivatives present an inhibiting effect on phosphodiesterase IV and can be used for treating osteoporosis, tumours, arteriosclerosis, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, diabetes mellitus, inflammatory processes, allergies, asthma, autoimmune diseases and AIDS, atopic dermatitis, psoriasis and transplant rejection reactions.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Tetrahydropyridazinderivate ausgewählt aus der Gruppe 1-(4-Ureido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, 1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, 1-(4-Trifluoracetamido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, 1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, 1-(4-Isopropoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, 1-(4-Propoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, 1-(4-Acetamido-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, 1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin und 1-(4-Acetamido-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, sowie deren Salze und Solvate, zeigen eine Phosphodiesterase IV-Hemmung und können zur Behandlung von Osteoporose, Tumoren, Atherosklerose, rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Diabetes mellitus, entzündlicher Prozesse, Allergien, Asthma, Autoimmunerkrankungen und AIDS, atopischer Dermatitis, Psoriasis und Transplantatabstossungsreaktionen eingesetzt werden.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Tetrahydropyridazin-Derivate

Die Erfindung betrifft Tetrahydropyridazinderivate ausgewählt aus der Gruppe

5

1-(4-Ureido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

10

1-(4-Trifluoracetamido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

15

1-(4-Isopropoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-

1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-Propoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

20

1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin und

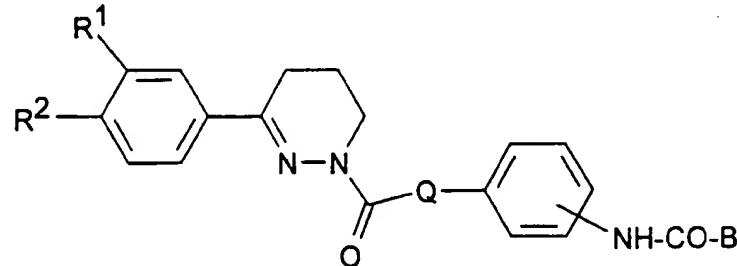
1-(4-Acetamido-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

25

sowie deren Salze und Solvate.

Verbindungen der Formel I

30



35

worin

B A, OA, NH₂, NHA, NAA' oder einen ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A und/oder OA substituiert sein kann,

5 Q fehlt oder Alkylen mit 1-6 C-Atomen,

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander -OH, OR⁵, -S-R⁵,
-SO-R⁵, -SO₂-R⁵, Hal, -NO₂, -NH₂, -NHR⁵ oder -NR⁵R⁶,

10 R¹ und R² zusammen auch -O-CH₂-O-,

R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig voneinander A, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Methylencycloalkyl mit 4-8 C-Atomen oder Alkenyl

15 A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, das durch 1 bis 5 F- und/oder Cl-Atome substituiert sein kann und

20 Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

25 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze sind bekannt aus der WO 98/06704.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zum Teil als Auswahlserfindung in bezug auf die dort beschriebenen Strukturen zu betrachten.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

35

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

5 Insbesondere zeigen sie eine selektive Phosphodiesterase IV-Hemmung, die mit einer intrazellulären Erhöhung von cAMP verbunden ist (N. Sommer et al., *Nature Medicine*, **1**, 244-248 (1995)).

Die PDE IV-Hemmung kann z.B. analog C.W. Davis in *Biochim. biophys. Acta* **797**, 354-362 (1984) nachgewiesen werden.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Behandlung von asthmatischen Erkrankungen eingesetzt werden. Die antiasthmatische Wirkung der PDE IV-Hemmer ist z.B. von T.J. Torphy et al. in *Thorax*, **46**, 512-523 (1991) beschrieben und kann z. B. nach der Methode von T. Ols-
15 son, *Acta allergologica* **26**, 438-447 (1971), bestimmt werden.

Da cAMP knochenabbauende Zellen hemmt und knochenaufbauende Zellen stimuliert (S. Kasugai et al., M681 und K. Miyamoto, M 682, in Abstract der American Society for Bone and Mineral Research 18th annual meeting, 1996), können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Osteoporose eingesetzt werden.

20 Die Verbindungen zeigen außerdem eine hemmende Wirkung auf die Bildung von TNF (Tumor Nekrose Faktor) und eignen sich daher zur Behandlung von allergischen und entzündlichen Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Transplantatabstoßungsreaktionen.

25 Sie können zur Behandlung von Gedächtnisstörungen, Tumoren, Atherosklerose, rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, atopische Dermatitis, Diabetes mellitus, Ulzerative Kolitis und AIDS eingesetzt werden.

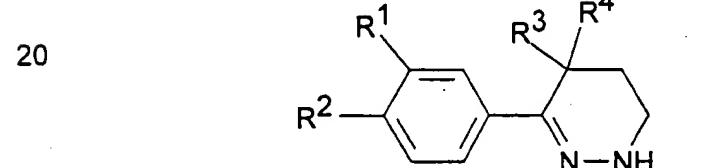
30 Die Wirkung von PDE IV-Hemmern bei der Behandlung von Asthma, entzündlichen Erkrankungen, Diabetes mellitus, atopischer Dermatitis, Psoriasis, AIDS, Tumorwachstum oder Tumormetastasen ist z.B. in der EP 77 35 92 91 beschrieben.

Die antiinflammatorische Wirkung der erfindungsgemäßen Substanzen und ihre Wirksamkeit zur Behandlung von z.B. Autoimmunerkrankungen, Multiplesklerose oder rheumatoider Arthritis kann analog den Methoden von N. Sommer et al., Nature Medicine, 1, 244-248 (1995) oder L. Sekut et al., Clin. Exp. Immunol., 100, 126-132 (1995) bestimmt werden.

5 Die Wirkung von PDE IV-Hemmern bei der Tumorbehandlung ist z.B. in der WO 95 35 281, WO 95 17 399 oder WO 96 00 215 beschrieben.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können analog folgender Verfahren hergestellt werden, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

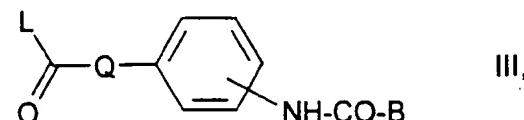


25 worin

R¹ und R² die bei Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl bedeuten,

30 mit einer Verbindung der Formel III

35



worin

- 5 -

B und Q die angegebenen Bedeutungen haben, und
 L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe be-
 deutet,

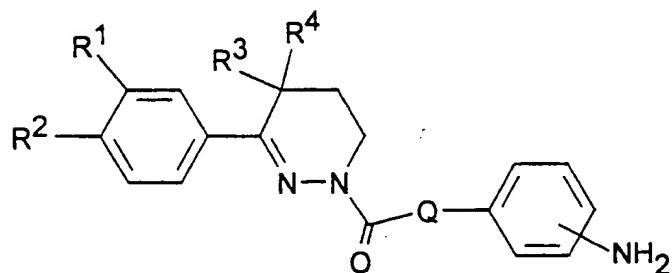
5

umsetzt,

oder

10 daß man eine Verbindung der Formel IV

15



20

worin

R¹, R², R³, R⁴ und Q die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Ver-
 bindung der Formel V

25

B-CO-L

V

worin

30

B die angegebene Bedeutung hat, und

L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe
 bedeutet,

umsetzt,

35

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch Behan-
 deln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

Vor- und nachstehend haben die Reste R¹, R², R³, R⁴, B, Q und L die bei den Formeln I, II, III, IV und V angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

5 Die Verbindungen der Formel I können ein chirales Zentrum aufweisen und können daher in mehreren stereoisomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z. B. R- und S-Formen) und deren Gemische (z. B. die R,S-Formen) sind in der Formel I eingeschlossen.

10 Unter Solvate versteht man Hydrate oder z.B. Alkoholate, wie die Additionsverbindungen mit Methanol, Ethanol oder Isopropanol.

A und A' bedeutet vorzugsweise Alkyl, weiter bevorzugt durch 1 bis 5 Fluor- und/oder Chloratome substituiertes Alkyl.

15 In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentfluorethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, neo-Pentyl oder Isopentyl.

20 Cycloalkyl hat vorzugsweise 3-7 C-Atome und steht bevorzugt für Cyclopropyl und Cyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Cyclopentyl oder Cyclohexyl, ferner auch für Cycloheptyl.

25 Methylencycloalkyl hat vorzugsweise 4-8 C-Atome und steht bevorzugt für Methylencyclopropyl und Methylencyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Methylencyclopentyl und Methylencyclohexyl, ferner auch für Methylen-cycloheptyl.

30 Alkenyl steht vorzugsweise für Vinyl, 1- oder 2-Propenyl, 1-Butenyl, Isobutenyl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 1-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 1-Hexenyl.

35 Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Methylen oder Ethylen, ferner bevorzugt Propylen oder Butylen.

Von den Resten R³ und R⁴ steht einer vorzugsweise für H, während der andere bevorzugt Propyl oder Butyl, besonders bevorzugt aber Ethyl oder Methyl bedeutet. Ferner bedeuten R³ und R⁴ auch zusammen bevorzugt jeweils Wasserstoff.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Die Reste R¹ und R² können gleich oder verschieden sein und stehen in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise unabhängig voneinander Hydroxy, -S-CH₃, -SO-CH₃, -SO₂CH₃, F, Cl, Br oder I oder zusammen Methylendioxy. Besonders bevorzugt stehen sie aber jeweils für Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Cyclopentoxy, oder aber für Fluor-, Difluor-, Trifluormethoxy, 1-Fluor-, 2-Fluor-, 1,2-Difluor-, 2,2-Difluor-, 1,2,2-Trifluor- oder 2,2,2-Trifluorethoxy.

Der Rest B ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5- 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl.

Der Rest B bedeutet vorzugsweise weiterhin Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, N-Methylamino, N,N-Dimethylamino, N-Ethylamino oder N,N-Diethylamino.

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtlich Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die 10 genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

15 In den Verbindungen der Formeln II und IV haben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und Q die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

20 In den Verbindungen der Formeln III und IV steht Q vorzugsweise für Methylen oder Ethylen, ferner bevorzugt für Propylen oder Butylen.

25 B hat in den Verbindungen der Formeln III und V die angegebenen bevorzugten Bedeutungen, während L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet.

30 Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

35 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den erfindungsgemäßen Verbindungen umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

5 Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

10 Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

15 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glycolether wie Ethylenglykolumonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

30 Die Ausgangsverbindungen der Formeln IV und V sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

35 So ist z.B. die Herstellung von 1-Benzoyl-tetrahydropyridazin in J. Med. Chem. 38, 4878 (1995) beschrieben.

In den Verbindungen der Formel V bedeutet der Rest -CO-L eine vor-aktivierte Carbonsäure, vorzugsweise ein Carbonsäurehalogenid.

5 Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V erfolgt unter den gleichen Bedingungen, betreffend die Reaktionszeit, Temperatur und Lösungsmittel, wie dies für die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III beschrieben ist.

10 Eine Base der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

15

20

25

30

35

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gege-

benenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

5 Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel der erfindungsgemäßen Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe

1-(4-Ureido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-
10 tetrahydro-pyridazin,
1-(4-Trifluoracetamido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-
tetrahydro-pyridazin,
1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
15 1-(4-Isopropoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
1-(4-Propoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-
20 tetrahydro-pyridazin,
1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin und
1-(4-Acetamido-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetra-
hydro-pyridazin,
25 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Phosphodiesterase IV-Hemmer.

30 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate.

35 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbin-

dungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, 5 Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder ein oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine. 10 15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cAMP(cyclo-Adenosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt, eingesetzt werden. Besondere Verwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Allergien, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten und Autoimmunerkrankungen finden. 20 25

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. 30 35 Die orale Applikation ist bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ein oder mehrere Asymmetriezentren enthalten. In diesem Fall liegen sie gewöhnlich in racemischer Form vor. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten

5 Methoden mechanisch oder chemisch in ihre Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch-aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet.

Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen nach den oben

10 beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den

15 nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

20 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

Beispiel 1

25 Eine Suspension von 4,70 g 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin ("A") in 150 ml THF wird mit 2,24 g Kalium-tert.-butylat versetzt und 30 Minuten gerührt. Man gibt 7,3 g 4-Nicotinoylamino-benzoylchlorid dazu und röhrt 10 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Lösungsmittel wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1-(4-Nicotinoyl-amino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, Hydrochlorid, F. 239° (Zersetzung).

30 Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

35 mit 4-Isonicotinoyl-amino-benzoylchlorid:

1-(4-Isonicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, Hydrochlorid, F. 247° (Zersetzung).

Beispiel 2

5

Eine Lösung von 2,0 g 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 197° [erhältlich durch katalytische Hydrierung von 1-(4-Nitrobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 203°, in 150 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 3,5 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur] und 1,6 ml Pyridin in 150 ml Acetonitril wird mit 1,2 g Nicotinoylchlorid-Hydrochlorid versetzt und zwei Stunden nachgerührt. Man entfernt das Lösungsmittel und arbeitet wie üblich auf. Nach Umkristallisation erhält man 1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, Hydrochlorid, F. 239° (Zersetzung).

10

15

Beispiel 3

20

25

Eine Lösung von 2,0 g 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 197° und 0,8 ml Pyridin in 160 ml Dichlormethan wird mit 0,6 ml Chlorameisensäureethylester ("B") versetzt und zwei Stunden nachgerührt. Man entfernt das Lösungsmittel und arbeitet wie üblich auf. Nach Umkristallisation aus Isopropanol/Petrolether erhält man 2,2 g 1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 165°.

Beispiel 4

30

35

Eine Lösung aus 2,0 g 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin und 0,8 ml N-Ethylisocyanat in 160 ml Dichlormethan wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel und arbeitet wie üblich auf. Nach Umkristallisation aus Isopropanol/Petrolether erhält man 2,1 g 1-(4-Ethylureido-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin.

Analog erhält man durch Umsetzung mit Kaliumcyanat die Verbindung

1-(4-Ureido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 251°.

Beispiel 5

5

Analog den Beispielen 2 und 3 erhält man nachstehende Verbindungen

10

1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 239°;

15

1-(4-Trifluoracetamido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 211°;

15

1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 154°;

20

1-(4-Isopropoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 147°;

25

1-(4-Propoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 113°.

Beispiel 6

25

Analog den Beispielen 2 und 3 erhält man, ausgehend von 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, durch Umsetzung

30

mit Nicotinoylchlorid

1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 190°;

35

mit "B"

1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 141° und

mit Acetylchlorid

1-(4-Acetamido-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 223°.

5

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

10 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

15

Beispiel B: Suppositorien

20 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

25 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

30 **Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

35 **Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumst^{rat} wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

5

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant 10 und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-15 kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem 20 Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel I: Inhalations-Spray

25

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprührt werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

30

35

Patentsprüche**1. Tetrahydropyridazinderivate ausgewählt aus der Gruppe**

5 1-(4-Ureido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
 1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
 1-(4-Trifluoracetamido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
10 1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
 1-(4-Isopropoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
15 1-(4-Propoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
 1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
 1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
20 1-(4-Acetamido-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
 sowie deren Salze und Solvate.

25

2. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung ausgewählt aus der Gruppe

30 1-(4-Ureido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
 1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
 1-(4-Trifluoracetamido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
35 1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

- 19 -

1-(4-Isopropoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
1-(4-Propoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
5 1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin und
10 1-(4-Acetamido-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate.

15 3. Arzneimittel ausgewählt aus der Gruppe

1-(4-Ureido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
20 1-(4-Trifluoracetamido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
25 1-(4-Isopropoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
1-(4-Propoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
30 1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin und
1-(4-Acetamido-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Phosphodiesterase IV-Hemmer.

4. Verwendung von Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe

5

1-(4-Ureido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

10

1-(4-Trifluoracetamido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

15

1-(4-Isopropoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-Propoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

20

1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin und

1-(4-Acetamido-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate

25

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Osteoporose, Tumoren, Atherosklerose, rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Diabetes mellitus, ulzerative Kolitis, entzündlichen Krankheiten, Allergien, Asthma, Autoimmunerkrankungen, AIDS, atopischer Dermatitis, Psoriasis und Transplantatabstoßungsreaktionen.

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No	PCT/EP 00/02275
------------------------------	-----------------

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	IPC 7 C07D237/04 C07D401/12 A61K31/50 A61P37/00
-------------------------------------	---

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 196 32 549 A (MERCK) 19 February 1998 (1998-02-19) the whole document & WO 98 06704 A (MERCK) 19 February 1998 (1998-02-19) cited in the application -----	1-4

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

13 July 2000

20/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/02275

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 19632549	A 19-02-1998	AU	4013397 A	06-03-1998
		CN	1227547 A	01-09-1999
		CZ	9900493 A	12-05-1999
		WO	9806704 A	19-02-1998
		EP	0922036 A	16-06-1999
		NO	990676 A	12-02-1999
		PL	331557 A	19-07-1999
		SK	16899 A	10-12-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/02275

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D237/04 C07D401/12 A61K31/50 A61P37/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ²	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 196 32 549 A (MERCK) 19. Februar 1998 (1998-02-19) das ganze Dokument & WO 98 06704 A (MERCK) 19. Februar 1998 (1998-02-19) in der Anmeldung erwähnt -----	1-4

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

³ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweiteilhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
13. Juli 2000	20/07/2000
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Francois, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/02275

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19632549 A	19-02-1998	AU	4013397 A	06-03-1998
		CN	1227547 A	01-09-1999
		CZ	9900493 A	12-05-1999
		WO	9806704 A	19-02-1998
		EP	0922036 A	16-06-1999
		NO	990676 A	12-02-1999
		PL	331557 A	19-07-1999
		SK	16899 A	10-12-1999